

Virus infections and the origins of asthma

인제대학교 서울백병원 소아청소년과

김우경

급성호흡기감염증(acute respiratory infection, ARI)는 일반적으로 감기와 같은 가벼운 증상에서 폐렴, 천식, 급성 호흡곤란 증후군과 같은 중증의 질환까지 폭넓은 범위의 증상을 포함하는 호흡기계 감염병을 일컫는 말이다. 전 세계적으로 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)이 가장 높게 보고되고 있는 질환이다¹⁻³. 일반적으로 소아의 경우 일 년에 6-8회, 성인의 경우 2-4회 정도 ARI 증상이 나타나는 것으로 보고되어 있으나, 질병부담에 의한 국민 건강의 중요성에도 불구하고 ARI의 원인 병원체에 대하여 정확한 원인 규명 단계 없이 증상을 완화하고 이차 세균감염을 예방하려는 목적으로 경험적 항생제투여 또는 대증치료가 행하여지고 있다¹⁻⁴.

많은 역학조사에서 호흡기 바이러스 감염은 영아 및 어린 소아에서 천명의 유발과 연관성 높은 것으로 알려져 있고, 소아 및 성인에서 천식의 악화와 연관성이 높다고 보고되고 있다. 이것은 전 세계적으로 천식의 유병률이 증가하고 있으며 더불어 호흡기 바이러스 감염과 알레르기 질환과의 관련에 대한 활발한 연구의 결과이다¹⁻³. 반면 일부 바이러스 감염과 연관성이 없다는 보고 있으며 오히려 천식을 예방한다는 보고도 있어 논란의 여지가 있다. 이러한 이유로 다양한 연구가 진행되고 있는데 바이러스의 종류에 따른 차이인지, 아니면 숙주(host)에 따른 차이인지를 보기 위해서 첫째, 성장 단계의 면역계에 어떠한 영향을 미치는지 둘째, 어떤 T세포의 영향인지 등 다양한 방면으로 연구가 진행되고 있다^{1-3,5}. 본고에서는 바이러스와 천식발생, 악화의 연관성에 대한 최근 보고를 위주로 살펴보고 하겠다.

진단

조기 진단법은 계란을 이용한 바이러스 배양법, 혈구응집억제시험법(Hemagglutination Inhibition, HI), 면역형광법(Immunofluorescence Assay, IFA), 효소면역시험법(Enzyme Linked Immunosorbant Assay, ELISA), 중합효소연쇄반응법(Polymerase ChainReaction, PCR) 등이 적용되고 있다. 이중 바이러스 배양법과 HI는 민감도가 높고 정확하지만 상대적으로 많은 시간을 필요로 하고, IFA와 ELISA는 빠르지만 바이러스 배양법에 비해 민감도와 특이성이 떨어지는 것으로 알려져 있다⁷. 이들에 반해 PCR 방법은 높은 민감도를 가지고 다량의 검체를 특이적이고도 빠르게 진단할 수 있

다는 장점이 있고 또 multiplex PCR, Real-time PCR, NASBA, PCR-ELISA 등 PCR 기술이 발달함에 따라 다양하게 바이러스의 진단이 가능하게 되었다^{7,8}. 이중 PCR을 이용한 진단법은 정밀검사법에 속하는 실험실적 방법으로, 혈청을 이용한 간이진단법(Immunochromatography) 등에 비하여 정확성과 민감성은 뛰어나나, 신속성, 간편성 및 현장성이 떨어지므로 병원에서만 적용할 수 있다는 제한점이 있다^{7,8}.

이때 사용하는 검체를 얻는 방법으로는 기관지내시경, 객담 또는 유도객담, 비강흡입물 등을 이용하는 보고가 많았는데, 최근에는 비강흡입물을 이용하는 방법이 추천되고 있다. 최근 바이러스 진단 방법을 살펴보면 비강흡입물로부터 바이러스 핵산(DNA 또는 RNA)을 추출하여 multiplex PCR/RT-PCR system을 이용하여 바이러스 존재 유무를 확인한다⁷⁻⁹. 이때 진단 대상 바이러스로는 주로 아데노바이러스(adenovirus, ADV), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus, PIV), RS바이러스(respiratory syncytial virus, RSV), 인플루엔자바이러스(influenza virus, IFV), 라이노바이러스(rhinovirus, RV), 코로나바이러스(coronavirus, CoV), 사람 보카바이러스(human bocavirus, hBoV), 엔테로바이러스(enterovirus, EV), human metapneumovirus (hMPV) 등이 있다⁷⁻⁹.

호흡기 바이러스 감염과 천식 발생간의 연관성

어린 소아 연령의 천명은 흔한 호흡기 바이러스 감염과 연관되어 발생하며, RSV, RV, influenza, ADV, PIV, hMPV 등이 가장 잘 알려진 원인이다⁹⁻¹¹. 호흡기 바이러스의 빈도를 연령별로 구분하여 보았을 때, 3-11개월의 영아에서는 RSV, picornavirus, hMPV, 12-35개월의 환아에서는 picornavirus, RSV의 순이고, 3세 이상이 환아에서는 picornavirus가 가장 높은 원인이었다⁹⁻¹². 또한 계절적 유행과 임상적 양상을 보고하고 있다. COAST 연구에서 6세경 천식으로 진행할 위험도는 바이러스에 따라 RSV 감염은 1세경의 감염 때 위험도 1.7배, 2세경의 감염 때에 2.1배, 3세경의 감염 때에 9.9배로 증가하고, HRV 감염은 1세경의 감염 때에 위험도 2.7배, 2세경의 감염 때에 6.5배, 3세경의 감염 때에 31.7배로 큰 증가를 보였다¹⁰. 이는 바이러스 감염 때의 연령이 많을수록 천식 발병의 위험도가 증가함을 가리키며, 이는 소아 천식으로의 진행에 있어 바이러스 감염의 영향이 감염 때 연령에 따른 면역학적인 특성에 기인함을 시사한다^{10, 13-15}. 대부분의 연구들은 바이러스 감염 후에 폐기능은 감소하고 기관지 과민성은 증가하는 경향을 보고하고 있지만, 아토피의 증가 여부는 명확하지 않다. 그러나, 최근 호흡기 바이러스와 천식의 연관성을 연구함에 있어서 알레르기 발생기전을 연구하는 방향으로 진행되고 있다^{10,13-15}. 천명으로 입원한 환아들의 바이러스 감염률 조사에서 연령이 증가함에 따라 RV의 감염률과 아토피 특성이 증가하였으며, 또한 RV 감염률은 천명이 처음 발생한 환아군보다 천명이 재발했던 환아군에서 높아 있음을 보고하였다¹¹⁻¹⁵. 이와 같이 어린 소아에서는 바이러스 감염이 천명의 중요한 원인임에 반하여, 연령이 증가함에 따라 아토피 특성 또한 천명의 중요한 위험 인자임을 제시하였다¹¹⁻¹⁵. 알레르기 가족력이 있는 소아에서 호흡기 바이러스 감염은 개체의 알레르겐 감작과 기도 염증에 영향을 줄 수 있다. 그 기전으로 바이러스가 하기 상피세포 장벽의 손상을 초래하여 흡입알레르겐이 쉽게 체내로 들어올 수 있는 역할을 하고 알레르겐 특이 IgE의 생성이 기도 내에서 염증반응과 기도폐색을 일으키며 바이러스 감염에 의해 생성된 다양한 사이토카인과 케모카인들이 기도염증반응을 더욱 심화시키는 것으로 설명하고 있다¹⁰⁻¹⁵.

호흡기바이러스 감염과 천식 악화

소아의 80%–85%, 성인의 50%에서 바이러스 감염에 의해 천식증상이 악화된다. picornavirus가 가장 많은 빈도(약 2/3)를 보였다^{14,16}. 그 중에서도 RV에 의한 감염이 가장 빈번하게 연관되어 있는 것으로 관찰되며 2세 이상의 소아 또는 성인에서 응급실을 방문하게 하는 급성천식증상의 약 50%에서 유발인자로 작용한다^{14,16}. RV에 비하여 빈도는 낮으나 겨울철에는 RSV나 influenza virus에 의해 급성천식증상이 잘 유발된다. 또한 연령에 따른 차이도 있는데, 2세 이하에서는 RSV이고, 2세 이상에서는 RV가 원인이다^{15–17}.

바이러스에 의한 상기도감염은 정상인에 비해 천식을 가진 환자에서는 하부기도를 침범하여 심한 증상으로 진행하게 될 위험이 높다^{14,16}. 이는 바이러스 감염이 하부기도에 미치는 영향이 천식 환자들에서 근본적으로 다르다는 것을 시사한다. RV는 상기도의 온도인 33°C–35°C에서 증식이 가장 잘 일어나므로 원래 상기도감염을 일으키는 병원체로 인식되어 왔다. 그러나 하기도의 온도도 폐의 가장자리를 제외하고는 35°C를 거의 넘지 않는다는 사실이 밝혀졌고 또는 실제로 하기도의 세포와 분비물로부터 RV가 분리되고 배양되었다^{14,16}. 상기도감염에 의해 천식이 악화되는 기전이 RV가 직접 하부기도까지 침범하여 증상을 일으킬 만큼 충분히 증식할 수 있기 때문인지 아니면 상기도 감염에 의해 전신적 면역에 영향을 받아서인지 상기도의 염증으로 인해 하부기도가 영향을 받아 그 반응으로 기도의 수축이 일어나게 되는 것인지, 상기도의 염증물질이 하부기도로 흡인되어 일어나는 현상인지에 대해서 연구가 더 필요할 것으로 생각된다^{14–17}. 일부에서는 천식 환자에서 바이러스 감염 때 선천 면역(innate immunity) 반응의 결함을 그 이유로 제시하였다. 비록 성인 천식환자를 대상으로 연구이지만 RV 감염 때에 건강한 대조군의 비해 IFN- α 의 반응이 저하되고, 세포 자멸사(apoptosis) 반응도 저하되어 바이러스의 증식이 활발히 일어나는 것을 보고되고 있다^{16–19}. 천식 환자군의 감염된 세포에 IFN- α 를 투여하였을 때는 세포 자멸사가 유도되어 바이러스의 증식이 낮아지는 현상이 관찰되었다. 이러한 결과는 천식 환자에 게 바이러스 감염에 대한 IFN의 발현 정도가 천식 악화에 중요한 역할을 할 것이라는 점을 제시하였다^{17–19}.

바이러스 감염과 항원 감작/노출은 천식의 급성 악화에 있어서 서로 상승 작용을 나타낸다. 급성 천식 악화로 입원했던 성인 환자, 안정기 천식 환자, 호흡기 증상이 없는 입원 환자에서 각각 바이러스 감염상태, 피부시험, 가정 내의 집먼지진드기 항원 농도를 평가한 결과, 바이러스 감염은 세 군 간에 유의한 차이가 없었으나, 항원 감작과 고농도 노출상태는 급성 악화군에서 높았다^{10,14–16}. 또한 급성 악화군에서 항원 감작/노출의 위험도는 2.3배였으나 항원 감작/노출과 바이러스 감염이 동시에 있는 경우의 위험도는 8.4배로 증가함이 보고되었다^{10–16}. 이는 바이러스 감염과 항원 감작/노출이 입원을 필요로 하는 천식 급성 악화에 단독으로보다는 서로 상승효과를 가지면서 중요한 요인으로 작용함으로 생각된다.

결론

어린 연령의 바이러스 감염 이후에 천식의 발병과 연관되어 있는 현상을 두개의 기전으로 설명하고 있다. 첫째 바이러

스 감염이 천명성 질환이 발생하면 이것이 호흡기의 구조적, 기능적, 면역학적 변화를 초래하여 천식의 발병에 직접적인 원인으로 작용한다는 기전이고, 둘째 향후 천식으로 발병이 될 환자에서 어린 연령에 바이러스 감염이 되면 천명의 증상으로 발현한다는 의미이다. 이와 같이 서로 상반된 연구결과로 아직도 바이러스감염과 천식발생에 대한 연구는 보강이 필요하다.

References

1. Johnston SL, Bardin PG, Pattemore PK. Viruses as precipitants of asthma symptoms. III. Rhinoviruses: molecular biology and prospects for future intervention. *Clin Exp Allergy* 1993;23:237-46
2. Montalbano MM, Lemanske RF, Jr. Infections and asthma in children. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:334-7
3. Tan WC. Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:21-6
4. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:74-98
5. Lemanske RF. Viral infections and asthma inception. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(5):1023-6.
6. Dowdle WR, Davenport FM, Fukumi H, Schild GC, Tumova B, Webster RG, et al. Orthomyxoviridae. *Intervirology* 1975;5:245-51
7. Poddar SK. Influenza virus types and subtypes detection by single step single tube multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and agarose gel electrophoresis. *J Virol Methods* 2002;99:63-70
8. Ellis JS, Zambon MC. Molecular diagnosis of influenza. *Rev Med Virol* 2002;12:375-89
9. Olenec JP, Kim WK, Lee WM, Vang F, Pappas TE, Salazar LE, Evans MD, Bork J, Roberg K, Lemanske RF Jr, Gern JE. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1001-6.
10. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
11. Gern JE. Rhinovirus and the initiation of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:73-8.
12. Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:133-8.
13. artti T, Lehtinen P, Vanto T, Vuorinen T, Hiekkanen H, Hartiala J, Mäkelä MJ, Ruuskanen O. Atopic characteristics of wheezing children and responses to prednisolone. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:1125-33.
14. Kim WK, Gern JE. Updates in the Relationship Between Human Rhinovirus and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012 May;4(3):116-121.
15. Lemanske RF. Viral infections and asthma inception. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1023-6.
16. Johnston SL, Sanderson G, Pattemore PK, Smith S, Bardin PG, Bruce CB, Lambden PR, Tyrrell DA, Holgate ST. Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 1993;31:111-7.
17. Arden KE, McErlean P, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol* 2006;78:1232-40.

18. Winther B, Hayden FG, Hendley JO. Picornavirus infections in children diagnosed by RT-PCR during longitudinal surveillance with weekly sampling: Association with symptomatic illness and effect of season. *J Med Virol* 2006;78:644-50.
19. Edwards MR, Johnson MW, Johnston SL. Combination therapy: synergistic suppression of virus-induced chemokines in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34:616-624.